

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-220380  
(P2002-220380A)

(43) 公開日 平成14年8月9日 (2002. 8. 9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 2/7/46		C 0 7 D 277/46	4 C 0 3 3
501/10		501/10	4 C 0 7 5
501/20	1 0 5	501/20	1 0 5

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2001-17849 (P2001-17849)	(71) 出願人	000003182 株式会社トクヤマ 山口県徳山市御影町1番1号
(22) 出願日	平成13年1月26日 (2001. 1. 26)	(72) 発明者	廣田 吉洋 山口県徳山市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内
		(72) 発明者	松永 智徳 山口県徳山市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内
		Fターム (参考)	4C033 AD07 AD15 AD18 4C075 BB02 CC02 CC40 CC45 CD04 DD01 EE02 EE08 FF01 GG01 HH01 LL01

(54) 【発明の名称】 アミドチアゾール誘導体エステル化合物の製造方法

(57) 【要約】

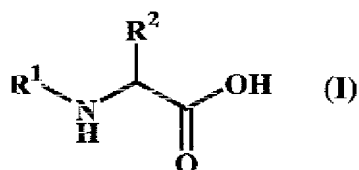
【課題】 セファロスポリン系抗生物質の中間体として有用なアミドチアゾール誘導体エステル化合物を簡便に高純度で得る製造方法を提供する。

【解決手段】 縮合剤を用いて *tert*-ブトキシカルボニル-L-アラニン等のN-保護アミノ酸化合物と 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル等のアミノチアゾール誘導体エステル化合物とを縮合させて、2-(2-*tert*-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル等のアミドチアゾール誘導体エステル化合物を製造する方法において、縮合剤として *o*-トルオイルクロライド等のカルボン酸ハライド化合物をN-メチルモルフォリン等の三級アミン化合物と組み合わせて使用する。

【特許請求の範囲】

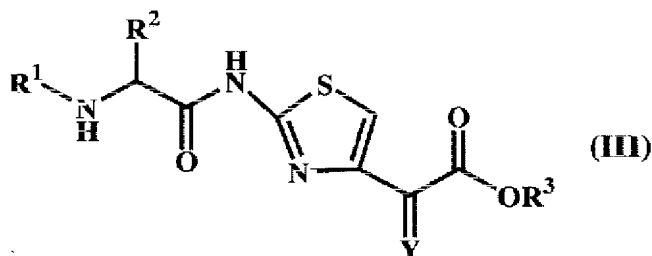
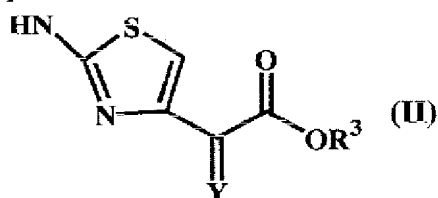
【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～6の飽和炭化水素基、又は2～10の不飽和炭化水素基である。)で示されるN-保護アミノ酸化合物と、下記一般式 (II)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ前記一般式 (I) におけるR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>と同義であり、R<sup>3</sup>及びYは、それぞれ前記一般式 (II) におけるR<sup>3</sup>及びYと同義である。)で示されるアミドチアゾール誘導体エステル化合物を製造する方法において、縮合剤としてカルボン酸ハライド化合物を三級アミン化合物と組合わせて使用することを特徴とする前記アミドチアゾール誘導体エステル化合物の製造方法。

【請求項2】 前記一般式 (I) および (III) におけるR<sup>1</sup>がtert-ブトキシカルボニル基である請求項1記載のアミドチアゾール誘導体エステル化合物の製造方法。

【請求項3】 前記一般式 (I) で示されるN-保護アミノ酸化合物の光学純度が95% ee以上であり、前記一般式 (III) で示されるアミドアミドチアゾール誘導体エステル化合物の光学純度が95% ee以上である請求項1又は請求項2記載のアミドチアゾール誘導体エステル化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、N-保護アミノ酸化合物とアミノチアゾール誘導体エステル化合物とから

(式中、R<sup>3</sup>は炭素数1～7のアルキル基、又は炭素数7～11のアラルキル基であり、Yは下記式 =N-R<sup>4</sup>、または =CH-R<sup>5</sup>

(式中、R<sup>4</sup>は炭素数1～7のアルキルオキシ基、又は炭素数7～19のアラルキルオキシ基であり、R<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、炭素数7～19のアラルキル基、炭素数1～7のアルキルオキシ基、又は炭素数7～19のアラルキルオキシ基である。)で示される2価の基、又は単結合で炭素原子と結合する2つの水素原子である。)で示されるアミノチアゾール誘導体エステル化合物とを縮合剤を用いて縮合させて、下記一般式 (III)

【化3】

アミドチアゾール誘導体エステル化合物を製造する方法に関する。

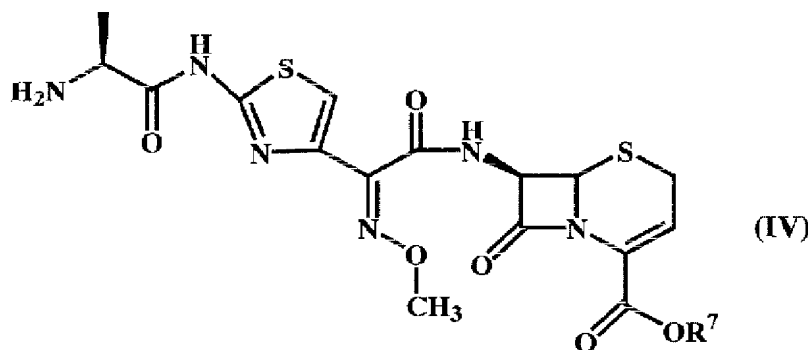
【0002】

【従来の技術】アミノチアゾール誘導体は、医薬品製造の中間体として有用な化合物であり、セファロsporin系等の抗生物質の側鎖として用いられる重要な化合物である。例えば、7-アミノセファロsporin酸等のβ-ラクタム系化合物にアミド化反応によってアミノチアゾール誘導体が結合することによって抗生物質の基本骨格が作られている。

【0003】セファロsporin系抗生物質は、一般的に幅広い抗菌スペクトルを有し、副作用も少ないことから、注目を集めている抗生物質である。しかしながら、アミノチアゾール誘導体とβ-ラクタム系化合物から合成されたセファロsporin誘導体は一般的に消化管吸収性が悪いという問題点があった。そこで、アミノチアゾール誘導体のアミノ基をペプチダーゼのような生体内酵素等で容易に切断されるアミノ酸の様な化合物で保護して得られる中間体とβ-ラクタム系化合物と反応させることにより、消化管吸収性の高いセファロsporin誘導体(プロドラッグタイプセファロsporin誘導体ともいう。)を得る技術が開発されている。

【0004】この様なプロドラッグタイプセファロスポリン誘導体としては、下記式(IV)

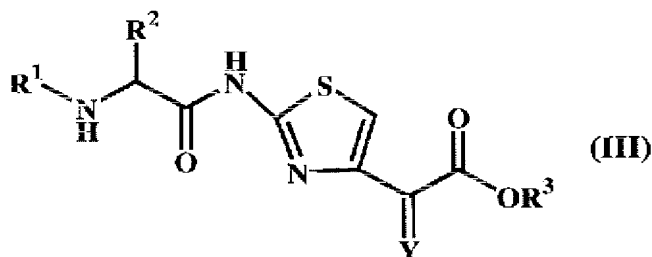
【0005】  
【化4】



【０００６】（式中、 $R^7$ は、１－アルカノイルオキシアルキル基又は１－アルコキシカルボニルオキシアルキル基である。）で示されるプロドラッグタイプセファロスポリン誘導体が知られており、その消化管吸収性の良さから該誘導体の需要は益々高まってきている。

【0007】このため、上記プロドラッグタイプセファロsporin誘導体の重要中間体である下記式（III）

【0008】  
【化5】



【0009】式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～6の飽和炭化水素基、又は炭素数2～10の不飽和炭化水素基であり、R<sup>3</sup>は炭素数1～7のアルキル基、又は炭素数7～11のアラルキル基であり、Yは下記式

$$=N-R^4、または \quad =CH-R^5$$

(式中、R<sup>4</sup>は炭素数1～7のアルキルオキシ基、又は炭素数7～19のアラルキルオキシ基であり、R<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、炭素数7～19のアラルキル基、炭素数1～7のアルキルオキシ基、又は炭素数7～19のアラルキルオキシ基である。)で示される2価の基、又は単結合で炭素原子と結合する2つの水素原子である。)で示されるアミドチアゾール誘導体エステル化合物を高純度で収率良く製造することが重要となっている。なお、該アミドチアゾール誘導体エステル化合物については、その用途との関係から、光学純度の高いものが望まれている。

【0010】このアミドチアゾール誘導体エステル化合物の合成方法としては、①N-保護アミノ酸化合物を、縮合剤としてのジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下にN-ヒドロキシコハク酸イミドと反応させてコハク酸イミド体を合成した後、さらにアミノチアゾール誘導体エステル化合物と反応させてアミドチアゾール誘導体エステル化合物を単離収率112.4%（文献記載の値

に基づく計算値。収率が100%を越えていることから、このとき単離されたものは不純物を含んでいるものと思われる。)で合成する方法(特開昭58-180491号公報)、及び④N-保護アミノ酸化合物とアミノチアゾール誘導体エステル化合物とを4-ジメチルアミノピリジンの存在下に、縮合剤として水溶性カルボジイミドである1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩と反応させて、アミドチアゾール誘導体エステル化合物を単離収率67.5%で合成する方法(特開平3-204883号公報)が知られている。

【 0 0 1 1 】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記特開昭58-180491号公報に記載されている方法では、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニンとN-ヒドロキシコハク酸イミドとからジクロヘキシルカルボジイミドを用いてコハク酸イミド体を合成させたときに難溶性ウレア体が副生するため、これを濾過してから2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸メチルエステルと反応させる必要があり、工程が煩雑であるという問題がある。また、単離収率が112.4%（文献記載の値に基づく計算値）と、収率が100%を越えていることから、この時単離された物は不純物を含んでいるものと思われる。さらに定

量的に進行する次工程後の単離収率が69.3%であることから、真の縮合収率は、70%程度の低い値であったと予測される。

【0012】また、上記特開平3-204883号公報に記載されている方法では、目的物であるアミドチアゾール誘導体エステル化合物の単離収率は約67.5%と低く、反応途中で除去する必要はないものの、最終的には除去しなければならない副生物として、水溶性ウレア体が副生するという問題があった。

【0013】このように、前記(III)式で示されるアミドチアゾール誘導体エステル化合物、特に光学純度の高い該アミドチアゾール誘導体エステル化合物を高純度且つ高収率で製造する方法は知られておらず、このような方法の開発が望まれている。

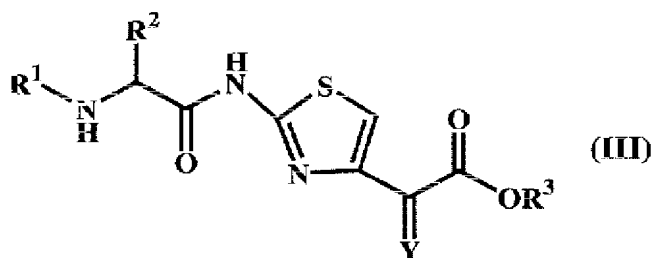
【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる実状に鑑み、先ず上記従来方法の反応機構について検討を行った。その結果、ジシクロヘキシルカルボジイミドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等のカルボジイミド系縮合剤を用いた場合には、反応経路の一つとしてN-保護アミノ酸化合物の酸無水物を經由する反応経路があり、該酸無水物とアミノチアゾール誘導体エステル化合物との反応が極めて遅いため収率が低くなっていることをつきとめた。

【0015】そして、該知見に基づき、上記のような反応性の低い酸無水物を經由せずに反応を進行させる縮合剤について種々検討を行なったところ、三級アミン化合物の存在下、縮合剤としてカルボン酸ハライド化合物を用いることにより、除去困難なウレア体等を副生することなく、高い収率で目的物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0016】即ち、本発明は、下記一般式(I)

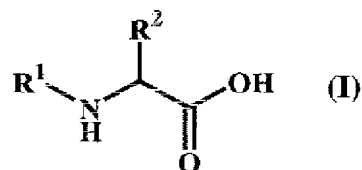
【0017】



【0022】(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ前記一般式(I)における $R^1$ 及び $R^2$ と同義であり、 $R^3$ 及びYは、それぞれ前記一般式(II)における $R^3$ 及びYと同義である。)で示されるアミドチアゾール誘導体エステル化合物を製造する方法において、縮合剤としてカルボン酸ハライド化合物を三級アミン化合物と組合わせて使用することを特徴とする前記アミドチアゾール誘導体エステル化合物の製造方法である。

【0023】なお、カルボン酸ハライド化合物が縮合剤

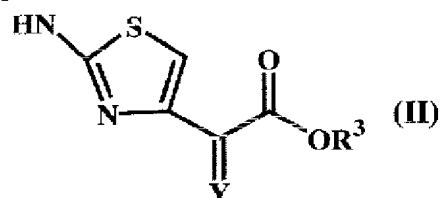
【化6】



【0018】(式中、 $R^1$ はアミノ基の保護基であり、 $R^2$ は水素原子、炭素数1~6の飽和炭化水素基、又は炭素数2~10の不飽和炭化水素基である。)で示されるN-保護アミノ酸化合物と、下記一般式(II)

【0019】

【化7】



【0020】(式中、 $R^3$ は炭素数1~7のアルキル基、又は炭素数7~11のアラルキル基であり、Yは下記式 $=N-R^4$ 、または $=CH-R^5$

(式中、 $R^4$ は炭素数1~7のアルキルオキシ基、又は炭素数7~19のアラルキルオキシ基であり、 $R^5$ は水素原子、炭素数1~7のアルキル基、炭素数7~19のアラルキル基、炭素数1~7のアルキルオキシ基、又は炭素数7~19のアラルキルオキシ基である。)で示される2価の基、又は単結合で炭素原子と結合する2つの水素原子である。)で示されるアミノチアゾール誘導体エステル化合物とを縮合剤を用いて縮合させて、下記一般式(III)

【0021】

【化8】

として使用できることは知られているが、本発明のようなアミノチアゾール誘導体エステル化合物を用いた縮合反応に使用した例は知られていない。これは、カルボン酸ハライド化合物を縮合剤として使用した場合には、副生するハロゲン化水素によってアミノチアゾール誘導体エステル化合物が異性化してしまうためと考えられる。

【0024】本発明は、カルボン酸ハライド化合物を三級アミン化合物と組み合わせて使用することにより、アミノチアゾール誘導体エステル化合物の異性化を抑制す

ると同時に、反応性の低いN-保護アミノ酸無水物の生成を抑制し、従来の方法では実現できなかったような高い収率で目的のアミドチアゾール誘導体エステル化合物を製造するものである。

【0025】

【発明の実施の形態】本発明の製造方法は、前記一般式(I)で示されるN-保護アミノ酸化合物(以下、単に「原料N-保護アミノ酸」ともいう。)と前記一般式(II)で示されるアミノチアゾール誘導体エステル化合物(以下、単に「原料アミノチアゾール誘導体エステル」ともいう。)とを縮合させて、前記一般式(III)で示されるアミドチアゾール誘導体エステル化合物を製造する際に、縮合剤としてカルボン酸ハライド化合物を三級アミン化合物と組み合わせて使用することを最大の特徴とする。

【0026】本発明において縮合剤とは、縮合反応を促進する作用を有する化合物をいい、該化合物自体が反応試剤と反応して活性な中間体を形成する化合物は勿論、直接反応試剤とは反応しなくても何らかの作用により結果として縮合反応を有効に進行せしめる化合物をいう。

【0027】本発明で使用するカルボン酸ハライド化合物はカルボキシル基を有する有機化合物の酸ハライド化合物であれば特に限定されず公知のカルボン酸ハライド化合物が使用できる。

【0028】本発明において好適に使用できるカルボン酸ハライド化合物を具体的に例示すれば、アセチルフロライド、アセチルクロライド、アセチルブロマイド、沃化アセチル、プロピオン酸フロライド、プロピオン酸クロライド、プロピオン酸ブロマイド、沃化プロピオン、ピバロイルフロライド、ピバロイルクロライド、ピバロイルブロマイド、沃化ピバロイル、イソバレロイルフロライド、イソバレロイルクロライド、沃化イソバレロイル等の飽和カルボン酸ハライド化合物；アクリル酸フロライド、アクリル酸クロライド、アクリル酸ブロマイド、沃化アクリロイル、メタクリル酸フロライド、メタクリル酸クロライド、メタクリル酸ブロマイド、沃化メタクリロイル等の不飽和カルボン酸ハライド化合物；ベンゾイルフロライド、ベンゾイルクロライド、ベンゾイルブロマイド、沃化ベンゾイル、トルオイルフロライド、トルオイルクロライド、トルオイルブロマイド、沃化トルオイル、ナフトイルフロライド、ナフトイルクロライド、ナフトイルブロマイド等の芳香族カルボン酸ハライド化合物等を挙げることが出来る。

【0029】これらの中でも特に、縮合転化率の高さおよび取り扱いの容易さからプロピオン酸フロライド、プロピオン酸クロライド、プロピオン酸ブロマイド、ピバロイルフロライド、ピバロイルクロライド、ピバロイルブロマイド等の飽和カルボン酸ハライド化合物；ベンゾイルフロライド、ベンゾイルクロライド、ベンゾイルブロマイド、トルオイルフロライド、トルオイルクロライ

ド、トルオイルブロマイド、ナフトイルフロライド、ナフトイルクロライド、ナフトイルブロマイド等の芳香族カルボン酸ハライド化合物等が好適に用いることができる。さらに、副生物の少なさから、ピバロイルクロライド等の飽和カルボン酸ハライド化合物；トルオイルクロライド、ナフトイルクロライド等の芳香族カルボン酸ハライド化合物等が特に好適に用いることができる。

【0030】なお、これらのカルボン酸ハライド化合物は、試薬及び工業原料として入手したものをそのまま、或いは必要に応じて再結晶、蒸留等の精製を行った後に使用することが出来る。入手できないカルボン酸ハライド化合物は次のようにして合成することが出来る。即ち、カルボン酸弗化物はカルボン酸と弗化シアニルを反応させることで合成でき、カルボン酸塩化物はカルボン酸と塩化チオニルを反応させることで合成でき、カルボン酸臭化物はカルボン酸とジプロモトリフェニルホスホランを反応させることで合成でき、カルボン酸沃化物はカルボン酸塩化物と沃化ナトリウムを反応させることで容易に合成が可能である。また、合成したカルボン酸ハライド化合物は合成したものをそのまま、或いは必要に応じて再結晶、蒸留等の精製を行った後に使用することが出来る。

【0031】これらカルボン酸ハライド化合物の使用量は特に制限されるものではないが、少なすぎると未反応原料が残留し、多すぎると原料アミノチアゾール誘導体エステルとカルボン酸ハライド化合物が直接反応した副生物が増加するため、原料N-保護アミノ酸1モルに対して、0.5～5モルの範囲で用いるのが好適である。さらには、高純度の目的物を得ることを考えると、原料N-保護アミノ酸1モルに対して、0.8～3モルの範囲で用いることが特に好適である。

【0032】本発明において、上記カルボン酸ハライド化合物と併用される三級アミン化合物としては、ハロゲン化水素を捕捉する作用を有するものであれば特に限定されず、公知の三級アミン化合物が使用できる。なお、この時一級もしくは二級アミンを使用すれば、原料N-保護アミノ酸と一級もしくは二級アミン化合物と反応した副生物が生成するため、使用できるアミンは三級アミン化合物に限定される。本発明で使用する三級アミン化合物を具体的に例示すると、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、トリ-n-ブチルアミン、ジイソプロピルメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族三級アミン化合物；N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルフォリン、N-エチルモルフォリン等の環状三級アミン化合物；ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロール等の環状不飽和炭化水素三級アミン化合物；N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N,N,N',N'-テトラエチルエチレンジアミン、N,N,N',N'-

N'-テトラメチルエチレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチル-1, 3-プロピレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチル-1, 3-ブタンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチル-1, 4-ブタンジアミン等の脂肪族三級ジアミン化合物等を挙げることができる。

【0033】これらの中でも特に、縮合転化率の高さから、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、トリ-n-ブチルアミン、ジイソプロピルメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族三級アミン化合物；又はN-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルフォリン、N-エチルモルフォリン等の環状三級アミン化合物が好適に用いられる。なお、これらの三級アミン化合物はすべて試薬及び工業原料として入手可能であり、入手したものをそのまま、或いは必要に応じて再結晶、蒸留等の精製を行った後に使用することが出来る。

【0034】上記三級アミン化合物の使用量は特に制限されるものではないが、少なすぎると縮合反応が進まないばかりか、ハロゲン化水素捕捉能が低下し原料アミノチアゾール誘導体エステルが異性化してしまい、光学純度の高い目的物を高収率で得ることができない。また、多すぎるとカルボン酸ハライド化合物を分解し縮合転化率が低下するため、用いるカルボン酸ハライド化合物1モルに対して、0.5～5.0モルの範囲で用いるのが好適である。さらには、未反応原料や分解副生成物等の不純物を低減し高純度の目的物を得るという観点から、用いるカルボン酸ハライド化合物1モルに対して、0.7～1.3モルの範囲で用いることが特に好ましい。

【0035】本発明の製造方法において、縮合剤として前記カルボン酸ハライド化合物を三級アミン化合物と組合わせて使用する以外は、従来のN-保護アミノチアゾールエステル誘導体化合物を製造する方法と特に変わるところはなく、原料となるN-保護アミノ酸化合物およびアミノチアゾールエステル誘導体としては、従来法で使用されているものが制限なく使用できる。

【0036】即ち、N-保護アミノ酸化合物としては前記一般式(I)で示される原料N-保護アミノ酸を使用することができる。なお、前記一般式(I)中のR<sup>1</sup>は、アミノ基の保護基である。該R<sup>1</sup>は、アミノ基を保護する作用を有する有機残基であれば特に制限されるものではなく、このような作用を有する基を具体的に例示すれば、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、アセトアセチル基等のアシル型保護基；イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基等を挙げることができる。

【0037】これらの中でも特に、縮合反応時のラセミ化抑制効果の点から、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；又はベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基を用いるのが好適である。さらに脱保護の容易さからtert-ブトキシカルボニル基を用いるのが最も好適である。

【0038】また、前記一般式(I)中のR<sup>2</sup>は、水素原子、炭素数1～6の飽和炭化水素基、又は炭素数2～10の不飽和炭化水素基である。炭素数1～6の飽和炭化水素基は、直鎖状でも分岐を有していてもよい。該飽和炭化水素基としては炭素数1～6のアルキル基が好適であり、このようなアルキル基を具体的に例示すれば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基等が例示される。

【0039】また、炭素数2～10の不飽和炭化水素基としては、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、フェニル基、ナフチル基等が例示される。

【0040】これらの中でもR<sup>2</sup>としては、最終的にプロドラッグタイプセファロスポリン誘導体にした場合の吸収性及び生体内分解特性が良いことからメチル基であるのが特に好適である。

【0041】本発明において使用できる原料N-保護アミノ酸を具体的に例示すれば、N-アセチルグリシン、N-アセチルアラニン、N-アセチルバリン、N-アセチルロイシン、N-アセチルフェニルグリシン、N-アセチルフェニルアラニン等のアシルアミノ酸化合物；tert-ブトキシカルボニルグリシン、tert-ブトキシカルボニルアラニン、tert-ブトキシカルボニルバリン、tert-ブトキシカルボニルロイシン、tert-ブトキシカルボニルフェニルグリシン、tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン等のアルコキシカルボニルアミノ酸化合物；N-ベンジルオキシカルボニルグリシン、N-ベンジルオキシカルボニルアラニン、N-ベンジルオキシカルボニルバリン、N-ベンジルオキシカルボニルロイシン、N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)グリシン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)アラニン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)バリン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ロイシン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)フェニルアラニン等のアラルキルオキシカルボニルアミノ酸化合物；N-ベンジルグリシン、N-ベンジルアラニン、N-ベンジルバリン、N-ベンジルロイシン、N-ベンジルフェニルグリシン、N-ベンジルフェニルアラニン、N-トリフェニルメチルグリシン、N-トリフェニルメチルアラニン、N-トリフェニルメチルバリン、N-トリフェニルメチルロイシン、N-トリフェニルメチルアラニン、N-トリフェ

ニルメチルフェニルグリシン、N-トリフェニルメチルフェニルアラニン等のアラルキルアミノ酸化合物等を挙げることができる。

【0042】これらの中でも特に、縮合反応時のラセミ化抑制能の高さから、tert-ブトキシカルボニルアラニン、tert-ブトキシカルボニルバリン、tert-ブトキシカルボニルロイシン、tert-ブトキシカルボニルフェニルグリシン、tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン等のアルコキシカルボニルアミノ酸化合物；又はN-ベンジルオキシカルボニルアラニン、N-ベンジルオキシカルボニルバリン、N-ベンジルオキシカルボニルロイシン、N-ベンジルオキシカルボニルフェニルグリシン、N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)グリシン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)アラニン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)バリン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ロイシン、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)フェニルアラニン等のアラルキルオキシカルボニルアミノ酸化合物を用いるのが好適である。さらに、保護・脱保護反応の容易さから、tert-ブトキシカルボニルアラニン、tert-ブトキシカルボニルバリン、tert-ブトキシカルボニルロイシン、tert-ブトキシカルボニルフェニルグリシン、tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン等のtert-ブトキシカルボニルアミノ酸化合物用いるのが特に好適である。

【0043】これらの原料N-保護アミノ酸は、試薬あるいは工業原料としても入手可能であるが、入手できない場合は、合成することができる。即ち、対応するアミノ酸に、塩基存在下、保護剤を反応させることで容易に合成できる。

【0044】これらの原料N-保護アミノ酸の中には、不斉炭素を持つ物もある。本発明においてはL体、D体いずれのN-保護アミノ酸化合物も使用可能であるが、最終生成物の薬理活性の点からL体が好適に用いられる。

【0045】本発明で使用するもう一つの原料化合物であるアミノチアゾール誘導体エステル化合物としては、前記一般式(II)で示される原料アミノ体を使用する事ができる。なお、前記一般式(II)中のR<sup>3</sup>は、炭素数1~7のアルキル基、又は炭素数7~11のアラルキル基である。炭素数1~7のアルキル基は直鎖状でも分岐を有していてもよく、これらアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。また、炭素数7~11のアラルキル基としては、ベンジル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。これらの中でも、R<sup>3</sup>としては、後の加水分解に関わる操作が容易であることからメチル基又はエチル基で

あるのが特に好適である。

【0046】また、前記一般式(II)中のYは、下記式=NR<sup>4</sup>、又は=CHR<sup>5</sup>

で示される2価の基、又は単結合でYが結合する炭素原子と結合する2つの水素原子である。

【0047】なお、上記式中のR<sup>4</sup>は、炭素数1~7のアルキルオキシ基、又は炭素数7~19のアラルキルオキシ基である。炭素数1~7のアルキルオキシ基は直鎖状でも分岐を有していてもよく、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基等が例示される。また、炭素数7~19のアラルキルオキシ基としてはベンジルオキシ基、トリフェニルメチルオキシ基等が例示される。

【0048】また、上記式中のR<sup>5</sup>は水素原子、炭素数1~7のアルキル基、炭素数7~19のアラルキル基、炭素数1~7のアルキルオキシ基、又は炭素数7~19のアラルキルオキシ基である。炭素数1~7のアルキル基としてはR<sup>3</sup>におけるものと同じものが挙げられる。炭素数7~19のアラルキル基としては、ベンジル基、トリフェニルメチル基等が例示される。また、炭素数1~7のアルキルオキシ基及び炭素数7~19のアラルキルオキシ基としては、それぞれR<sup>4</sup>におけるものと同じものが挙げられる。

【0049】また、Yが単結合で炭素原子と結合する2つの水素原子である場合には、前記一般式(II)における-C(=Y)-で示される基は、-CH<sub>2</sub>-基となる。

【0050】本発明において使用できる原料アミノチアゾール誘導体エステルを具体的に例示すると、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸メチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸メチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸tert-ブチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸ベンジル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸メチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸ベンジル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-トリフェニルオキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-トリフェニルオキシイミノ酢酸ベンジル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-プロペン酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ブテン酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-

2-ペンテン酸エチル等を挙げることができる。

【0051】これらの中でも、プロドラッグタイプセファロsporin誘導体の効果の高さから、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシミノ酢酸メチルエステル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシミノ酢酸エチルエステル等が特に好適に用いられる。

【0052】これらの原料アミノチアゾール誘導体エステルは、試薬あるいは工業原料として入手可能であるが、入手できない場合は、次のようにして合成することができる。即ち、アルコキシミノ酢酸化合物類は、対応する2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノ酢酸のエステル化合物とアルキルハライド又はアラルキルハライドとを反応させることにより合成でき、アルケン酸化合物類は、対応する4-クロロアセト酢酸のエステル化合物に対応するアルデヒドを反応させ4-クロロ-2-アルキリデンアセト酢酸エステル化合物を得た後、チオ尿素と反応させることにより容易に合成できる。

【0053】また、原料アミノチアゾール誘導体エステルには、E体、Z体の異性体が存在する場合がありますが、本発明においては、E体、Z体いずれも使用可能であるが、最終生成物の薬理活性の点からZ体が好適に用いられる。

【0054】上記原料アミノチアゾール誘導体エステルの使用量は、特に制限されるものではないが、少なすぎると未反応の原料N-保護アミノ酸が残留し、多すぎると原料アミノチアゾール誘導体エステルが未反応で残留するため、原料N-保護アミノ酸1モルに対して0.5～5モルの範囲で用いるのが好適である。さらには、高純度のアミドチアゾール誘導体エステル化合物が得られるという観点から原料N-保護アミノ酸1モルに対して0.8～2モルの範囲で用いるのが特に好適である。

【0055】本発明の製造方法においては、反応条件を制御しやすく均一に短時間で反応を行なうために、反応に際して溶媒を使用するのが好適である。本発明で利用できる溶媒を具体的に例示すると、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の不飽和炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；炭酸ジメチル、炭酸ジエチル等のカーボネート類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等

のアミド類；ジメチルスルフォキシド等のスルフォキシド類；tert-ブチルアルコール等のアルコール類等を挙げることができる。

【0056】これらの溶媒の中でも、縮合収率の高さから、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、又はカーボネート類が好適に用いられる。さらには、反応中にラセミ化が起こるのを防止するという観点から、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の比誘電率が20以下の溶媒を用いるのが特に好適である。

【0057】これら溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、反応制御の容易さ及び経済性等の観点から、原料N-保護アミノ酸100重量部に対し、50～10000重量部、特に100～1000重量部の範囲で用いるのが好適である。

【0058】本発明の製造方法における操作手順は、縮合剤としてのカルボン酸ハライド化合物を三級アミン化合物と組合わせて使用するものであれば特に限定されず、各反応試剤の添加方法についても全成分を同時に添加してもよいし、時間をずらして各成分を別々に添加してもよい。ただし、本発明における反応は発熱反応であり、反応系の除熱能力を大きく超えた場合は反応系が高温となり、原料N-保護アミノ酸、カルボン酸ハライド化合物等の原料や反応中間体が分解したり副反応が起こり易くなるため、反応系の除熱能力を考慮して、反応温度を適切な範囲内に調節できるように、添加順序や添加速度を制御するのが好適である。

【0059】例えば、反応スケールが小規模な場合には、先ず、原料N-保護アミノ酸及び三級アミン化合物、さらに必要に応じて溶媒を混合し、得られた混合物に高活性化合物であるカルボン酸ハライド化合物を、反応温度を調節しながら添加してカルボン酸ハライド化合物と原料N-保護アミノ酸化合物との反応生成物（すなわち反応中間体）を生成させ、その後原料アミノチアゾール誘導体エステルを加えて縮合反応させることにより反応温度が高くなりすぎるのを防止することができる。

【0060】しかし、この方法は、小スケールの反応においてはきわめて有効な方法であるが、大量スケールの反応においては、カルボン酸ハライド化合物の添加に長時間を要し、先に添加したカルボン酸ハライド化合物と原料N-保護アミノ酸化合物との反応生成物（すなわち反応中間体）が、残余の三級アミン化合物によって分解されて、縮合収率が低下することがある。

【0061】このため、工業的規模等の大スケールでの反応では、先ず原料N-保護アミノ酸及びカルボン酸ハライド化合物、並びに必要に応じて溶媒を混合し、次いで得られた混合物に三級アミン化合物を添加して反応中間体を生成させ、その後、原料アミノチアゾール誘導体エステルを添加して縮合させる方法が好適である。該方



法によれば、上記のような問題も起こらないため、高い収率で目的物を得ることができる。

【0062】当該方法において、原料N-保護アミノ酸及びカルボン酸ハライド化合物、並びに必要に応じて溶媒を混合する方法は、特に限定されず、反応系の凝固点 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、両者（又は三者）を適宜混合すればよい。また、三級アミン化合物の添加条件は、反応温度が反応系の凝固点 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ に維持できるように、用いる各化合物の種類や量に応じて適宜決定すればよい。このとき時反応温度を均一にするために攪拌を行なうのが好適である。このような温度で攪拌を続けることにより通常0.1 $\sim$ 40時間程度で反応中間体が生成する。

【0063】次に、原料アミノチアゾール誘導体エステルを添加して縮合反応を行なうときの反応温度としては、通常は反応系の凝固点以上 $200^{\circ}\text{C}$ 以下で行えばよいが、目的物の収率と反応速度のバランスの観点から、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 以下で行うのが、特に $-30\sim -10^{\circ}\text{C}$ で反応を行なった後 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ に昇温して更に反応を行なうのが好適である。この時反応温度を均一にするために攪拌を行なうのが好適である。

【0064】また、上記方法における縮合反応の反応時間は、反応温度、溶媒の種類等に応じて適宜決定すればよいが、通常、0.1 $\sim$ 40時間もあれば十分である。

【0065】上記方法における各反応は、何れも常圧下、加圧下、又は減圧下で実施できる。更に、これら反応は、大気開放下で実施可能であるが、大気中の水分によって分解反応が進行するのを防止するため、塩化カルシウム等の乾燥管を備え付けた装置内、或いは窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性気体雰囲気下で実施することが好ましい。

【0066】この様にして反応を行なうことにより、使用した原料N-保護アミノ酸及び原料アミノチアゾール誘導体エステルの構造に応じた構造を有するアミドチアゾール誘導体エステル、即ち、前記一般式(III)で示されるアミドチアゾール誘導体エステルが得られる。

【0067】得られたアミドチアゾール誘導体エステルは、必要に応じて分離、精製して単離することができる。例えば、反応溶媒として水と相溶しない有機溶媒を用いた場合には、反応終了後反応液を酸水溶液、水等で洗浄した後、溶媒を乾燥し、再結晶或いはカラムクロマトグラフィ等によって分離精製することによって行うことができる。

【0068】また、得られた反応液を混合物のまま、或いは適当な処理をした後、単離することなく、これを出発原料として各種用途に応じた反応に用いてもよい。

【0069】

【実施例】以下、実施例を掲げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

【0070】実施例1

攪拌翼、温度計、窒素吹き込み口、滴下漏斗を取り付けた反応容器に、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン9.46g(0.05モル、100%ee)、塩化メチレン50mlを入れて反応系内を窒素置換した後に $-20^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。この溶液にトリエチルアミン5.06g(0.05モル)を加えた後、o-トルオイルクロライド7.73g(0.05モル)を、滴下漏斗を用いて20分かけて滴下した。このスラリーを $-20^{\circ}\text{C}$ で2時間反応させた後、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノ酢酸エチル11.46g(0.05モル)を添加した。 $-20^{\circ}\text{C}$ で1時間反応させた後、20分で $20^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、同温度で23時間反応した。この反応液を高速液体クロマトグラフィ（以後HPLCと略す。）で分析したところ、2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノ酢酸エチル（以後BAAEと略す。）の収率は84.7%であった。副生物である2-(2-o-トルオイルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノ酢酸エステル（以後、このような副生物をOT体と略す。）が0.8%生成していた。また光学分離カラムを用いて分析を行ったところ、目的物の光学純度は99%eeであった。この時用いたN-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニンが異性化したD体は検出されなかった。

【0071】実施例2 $\sim$ 10

カルボン酸ハライド化合物として表1に示す化合物を用いた以外、実施例1と同様に操作した。結果を表1に示す。なお、表中の付加体とはカルボン酸ハライドと2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノ酢酸エチルとの反応物を表す。

【0072】

【表1】

実施例	カルボン酸ハライド化合物	B A A E		付加体 含有率 (%)
		収率 (%)	光学純度 (% e e)	
2	アセチルクロライド	80.4	99	1.4
3	塩化ピパロイル	85.6	99	0.7
4	ベンゾイルクロライド	86.7	99	2.4
5	1-ナフトイルクロライド	81.8	99	0.3
6	2-ナフトイルクロライド	84.3	99	0.4
7	m-トルオイルクロライド	85.4	99	1.4
8	p-トルオイルクロライド	87.1	99	1.8
9	o-トルオイルクロライド	82.1	99	0.4
10	o-トルオイルブロマイド	88.9	99	1.6

## 【0073】実施例11~15

三級アミン化合物として表2に示す化合物を用いた以外、実施例1と同様に操作した。結果を表1に示す。なお、表中のOT体とは副生物である2-(2-o-トル

オイルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エステルを示す。

## 【0074】

## 【表2】

実施例	三級アミン化合物	B A A E		OT体 含有率 (%)
		収率 (%)	光学純度 (% e e)	
11	ジイソプロピルエチルアミン	71.0	99	0.6
12	N-メチルモルホリン	87.2	99	0.5
13	N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン	78.3	99	0.7
14	ピリジン	70.1	99	1.8
16	N, N'-ジメチルアミノピリジン	76.4	99	2.1

## 【0075】実施例16~21

N-保護アミノ酸化合物として表3に示す物(何れも100%ee)を用いた以外、実施例1と同様に操作し

た。結果を表3に示す。

## 【0076】

## 【表3】

実施例	N-保護アミノ酸化合物	生成物/収率(%) / 光学純度(% e e)	OT体 含有率 (%)
16	N-アセチル-L-アラニン	2-(2-N-アセチル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル/81.3/99	1.4
17	N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン	2-(2-N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル/83.9/99	0.9
18	N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-アラニン	2-(2-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル/84.3/99	0.6
19	N-トリフェニルメチル-L-アラニン	2-(2-N-トリフェニルメチル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル/80.6/99	1.0
20	N-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル/82.4/99	1.1
21	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル/84.4/99	0.9

## 【0077】実施例22~27

アミノチアゾール誘導体エステル化合物として表4に示す化合物を用いた以外、実施例1と同様に操作した。結果を表4に示す。なお、表中のOT体とはo-トルオイ

ルクロライドとアミノチアゾール誘導体エステル化合物との反応物を示す。

## 【0078】

## 【表4】

実施例	アミノチアゾール誘導体エステル化合物	生成物/収率 (%) / 光学純度 (% ee)	OT体含有率 (%)
22	2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸メチル	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸メチル/84.3/99	0.7
23	2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸ベンジル	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸ベンジル/85.2/99	0.8
24	2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-エトキシイミノ酢酸エチル	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-エトキシイミノ酢酸エチル/83.6/99	0.6
25	2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-トリフェニルメトキシイミノ酢酸エチル	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-トリフェニルメトキシイミノ酢酸エチル/86.1/99	1.1
26	2-(2-アミノチアゾール-4-イル)酢酸エチル	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)酢酸エチル/84.5/99	0.8
27	2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ペンテン酸エチル	2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-ペンテン酸エチル/85.9/99	0.9

## 【0079】実施例28

攪拌翼、温度計、窒素吹き込み口、滴下漏斗を取り付けた反応容器に、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン9.46g(0.05モル、100%ee)、塩化メチレン50mlを入れて反応系内を窒素置換した後、-20℃まで冷却した。この溶液にo-トルオイルクロライド7.73g(0.05モル)を加えた後、トリエチルアミン5.06g(0.05モル)を、滴下漏斗を用いて20分かけて滴下した。このスラリーを-20℃で2時間反応させた後、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル11.46g(0.05モル)を添加した。-20℃で1時間反応させた後、20分で20℃まで昇温し、同温度で23時間反応した。この反応液をHPLC

で分析したところ、BAAEの収率は85.3%であった。副生物である2-(2-o-トルオイルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エステル(OT体)が0.4%生成していた。また光学分離カラムを用いて分析を行ったところ、目的物の光学純度は99%eeであった。この時用いたN-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニンが異性化したD体は検出されなかった。

## 【0080】実施例29~31

反応溶媒として、表5に示す化合物を用いた以外、実施例1と同様に操作した。結果を表5に示す。

## 【0081】

## 【表5】

実施例	反応溶媒	BAAE		OT体含有率 (%)
		収率 (%)	光学純度 (% ee)	
29	テトラヒドロフラン	87.2	99	0.5
30	酢酸エチル	86.7	99	0.7
31	トルエン	82.1	99	0.4

## 【0082】比較例1

攪拌翼、温度計、窒素吹き込み口、滴下漏斗を取り付けた反応容器に、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン9.46g(0.05モル、100%ee)、塩化メチレン50mlを入れて溶解させた後に5℃まで冷却した。この溶液に2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル11.46g(0.05モル)、N,N'-ジメチルアミノピリジン0.61g(0.005モル)を加え均一に攪拌させた後、ジシクロヘキシルカルボジイミドを添加した。5℃で0.5時間反応させた後、20分で20℃まで昇温し、同温度で23時間反応した。この反応

液をHPLCで分析したところ、BAAEの収率は67.0%であった。副生物のN-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン無水物が32.5%生成していた。

## 【0083】比較例2

100mlナス型フラスコに、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン無水物3.60g(0.01モル)を加え、塩化メチレン20mlに溶解させた。この溶液に2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル2.29g(0.01モル)、N,N'-ジメチルアミノピリジン0.12g(0.001モル)を加え、25℃で4日間反応さ

せた。この反応液をHPLCで分析したところ、BAAEの収率は4.3%に過ぎず、N-保護アミノ酸化合物の酸無水物とアミノチアゾール誘導体エステル化合物との反応性が低いことが確認された。

【0084】比較例1および2の結果より、カルボジイミド系縮合剤を用いた場合、反応経路の一つとしてN-保護アミノ酸化合物の酸無水物を經由する反応経路があり、該酸無水物とアミノチアゾール誘導体エステル化合物との反応が極めて遅いため収率が低くなっていることが分かる。

#### 【0085】比較例3

攪拌翼、温度計、窒素吹き込み口、滴下漏斗を取り付けた反応容器に、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン9.46g(0.05モル、100%e)、塩化メチレン50mlを入れて反応系内を窒素置換した後に-20℃まで冷却した。この溶液にピロリジン3.56g(0.05モル)を加えた後、o-トルオイルクロライド7.73g(0.05モル)を、滴下漏斗を用いて20分かけて滴下した。このスラリーを-20℃で2時間反応させた後、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル11.46g(0.05モル)を添加した。-20℃で1時間反応させた後、20分で20℃まで昇温し、同温度で23時間反応した。この反応液をHPLCで分析したところ、2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル(BAAE)の収率は12.3%に留まり、N-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジンが69.8%検出された。

【0086】比較例3に示されるように、カルボン酸ハライド化合物を用いた場合でも、三級アミン化合物に換えて一級または二級アミン化合物を使用すると、原料アミノ酸と一級または二級アミン化合物が反応した副生物が副生し、収率が低下する。

#### 【0087】比較例4

攪拌翼、温度計、窒素吹き込み口、滴下漏斗を取り付けた反応容器に、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン9.46g(0.05モル、100%e

e)、塩化メチレン50mlを入れて反応系内を窒素置換した後に-20℃まで冷却した。これに、o-トルオイルクロライド7.73g(0.05モル)を滴下漏斗を用いて20分かけて滴下した。このスラリーを-20℃で2時間反応させた後、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル11.46g(0.05モル)を添加した。-20℃で1時間反応させた後、20分で20℃まで昇温し、同温度で23時間反応した。この反応液をHPLCで分析したところ、2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチル(BAAE)の収率は57.4%に留まり、BAAEからN-tert-ブトキシカルボニル基が脱離した、2-(L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸エチルが2.3%、原料アミノチアゾール誘導体エステルが異性化した、2-(2-N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(E)-メトキシイミノ酢酸エチルが0.6%検出された。

【0088】比較例4に示されるように、三級アミン化合物と組み合わせて使用しない場合には、収率が低くなっている。さらに、原料アミノチアゾール誘導体エステルが異性化してしまい、光学純度の高い目的物を高収率で得ることができないばかりでなく、未反応原料の再利用も困難となる。

#### 【0089】

【発明の効果】本発明の製造方法によれば、原料N-保護アミノ酸及び原料アミノチアゾール誘導体エステルから、プロドラッグタピセファロスポリン誘導体の重要中間体であるアミドチアゾール誘導体エステル化合物を高収率で得ることができる。また、本発明においては得られるアミドチアゾール誘導体エステル化合物は原料として用いた原料アミノチアゾール誘導体エステルの高い光学純度を保つことが可能であり、光学異性体の種類によって薬効が大きく異なる医薬中間体の製造方法として優れた製法であると言える。